

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-229135

(43)Date of publication of application : 11.09.1990

(51)Int.Cl.

C07C 59/48  
B01J 27/06  
C07C 51/08  
C07C 51/487  
// C07B 61/00

(21)Application number : 01-049611

(71)Applicant : KYOWA GAS CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 28.02.1989

(72)Inventor : IGARASHI RENSUKE  
SHIRAKAWA HIDEO  
SEGAWA HIROZO

## (54) PRODUCTION OF 2-HYDROXY-4-PHENYLBUTYRIC ACID

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain readily and in high yield the title compound to be used as an intermediate for angiotensin transferase inhibitor, etc., by heating 3- phenylpropionaldehyde cyanhydrin as raw material in the presence of conc. HCl to effect hydrolysis.

CONSTITUTION: 3-phenylpropionaldehyde cyanhydrin as raw material is hydrolyzed in the presence of  $\geq 35\%$  HCl (pref. conc. HCl) at 40-90° C to obtain the objective 2-hydroxy-4-phenylbutyric acid. It is preferable that an oily matter formed as by-product during the hydrolysis be treated with hydrochloric acid. Or it is preferable that said oily matter be recycled to the hydrolysis process for the 3-phenylpropionaldehyde cyanhydrin. With the present method, the objective compound can be produced in a simple operation in high yield.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C): 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報(A)

平2-229135

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成2年(1990)9月11日  
 C 07 C 59/48 7327-4H  
 B 01 J 27/06  
 C 07 C 51/08 7457-4H  
 51/487 7457-4H  
 // C 07 B 61/00 3 0 0  
 審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑮ 発明の名称 2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の製造方法

⑯ 特 願 平1-49611

⑰ 出 願 平1(1989)2月28日

⑱ 発 明 者 五十嵐 鍊 典 新潟県北蒲原郡中条町協和町4番7号 協和ガス化学工業株式会社内  
 ⑲ 発 明 者 白 川 秀 雄 新潟県北蒲原郡中条町協和町4番7号 協和ガス化学工業株式会社内  
 ⑳ 発 明 者 瀬 川 博 三 新潟県北蒲原郡中条町協和町4番7号 協和ガス化学工業株式会社内  
 ㉑ 出 願 人 協和ガス化学工業株式 東京都中央区日本橋3丁目8番2号  
 会社

## 明 細 書

## -4-フェニル酪酸の製造方法。

## 1. 発明の名称

2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の  
製造方法

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 3-フェニルプロピオンアルデヒドシアンヒドリンを、25%以上の塩酸の存在下に、40～90℃で加水分解することを特徴とする2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の製造方法。
- (2) 加水分解反応において副生する油状物を塩酸で処理し、2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸を回収する工程を附加したことを特徴とする請求項1に記載の2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の製造方法。
- (3) 加水分解反応において副生する油状物を、3-フェニルプロピオンアルデヒドシアンヒドリンの加水分解工程にリサイクルすることとを特徴とする請求項1記載の2-ヒドロキシ

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はアンジオテンシン変換酵素阻害剤等の合成中間体として有用である。2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸(以下、HPBAと略記する)の製造方法に関する。

(従来技術)

2-ヒドロキシカルボン酸類を製造する方法の一つとして、シアンヒドリン類を鉱酸で加水分解する方法が知られている。(例えば、アセトンシアンヒドリンに関しては特公昭63-61932号に、乳酸ニトリルに関しては特開昭57-82340号に、またマンデロニトリルについてはOrganic Syntheses, Collective Volume J, 336頁に記載されている。)、しかし化合物のタイプによってその反応性が大巾に異なるため、使用する鉱酸の種類および濃度、反応温度等を適切に選ばない限り目的とする2-ヒドロキシカルボン酸類を満足すべき収率で得ることは難しい。また、

2-ヒドロキシカルボン酸類は酸性条件下で自己エステル化し、グリコリドやポリエステル等の縮合物を形成し易いことも収率を下げる大きな原因となっている。

一方HPBAを3-フェニルプロピオンアルデヒドシアンヒドリン（以下、PPCHと略記する。）から直接製造する方法は未だよく知られていないが、特開昭6.2-178555号には、PPCHを一旦2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミドとしたのち、アルカリで加水分解してHPBAを得る方法が提案されている。

（発明が解決しようとする課題）

しかしながらこの方法はアミド化工程において、過酸化水素やアンモニアといった比較的高価な薬剤を多量に使用すること、また反応後の混合物から過剰量の過酸化水素やアンモニアを除去するために複雑な操作を要すること、さらに反応収率が65%と低いことなどの欠点がある。

本発明の目的はPPCHを原料として、HPBAを簡便かつ高収率に製造することにある。

- 3 -

溶性であり固体として析出する）のスラリー濃度が高くなり取扱が困難になる。

反応は発熱反応であり、反応温度は40℃以上、好ましくは60～90℃に保つことが必要である。40℃以下では不完全加水分解物である2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミドが残存し、HPBAの単離精製が複雑になる。

反応時間は反応温度によって変化するが、上記温度範囲では通常1～10時間必要である。

PPCHと塩酸との混合方法に特に制限はないが、一般には塩酸中にPPCHを滴下する。

次に反応混合物からHPBAを単離する方法の実施態様の一例を述べるが、本発明は該方法に限定されるものではない。

反応混合物は通常スラリー状態にあり、HPBAの一部が固体として析出している。これをそのまま冷却すると全体がシャーベット状に固化し取扱いが困難となるため、熱し、よく攪拌された水中に抽出し、冷却してHPBAを析出させる（反応混合物を水中に抽出す際、攪拌が不十分な場合

- 5 -

（課題を解決するための手段）

本発明者らは上記の如き問題点を有するHPBAの製造方法に関して検討を重ねた結果、PPCHを塩酸で加水分解することにより上記目的を達成することを見出し本発明に至った。

本発明において使用するPPCHは、3-フェニルプロピオンアルデヒドを塩基性触媒のもとで胃酸と反応させることによって容易に製造することができ、特に精製することなくそのまま使用できる。

PPCHの加水分解反応に使用する塩酸としては硫酸、塩酸、硝酸等が考えられるが、塩酸を使用することが望ましく硫酸等では満足すべき結果が得られない。塩酸の濃度は25%以上、好ましくは濃塩酸を使用する。塩酸濃度が25%以下では加水分解反応に長時間を要し反応が十分に進行しない。またPPCHに対する塩酸の使用量は等モル量以上、好ましくは1.3～2倍モル量である。塩酸の使用量が1.3倍モル量以下では反応混合物（反応生成物であるHPBAは反応液に難

- 4 -

は塊状の固体が析出する）。このようにして析出したHPBAには油状物（後述）が付着、包含され、通常の過渡操作では完全に除去することが困難である。したがってHPBAを過渡する前に、芳香族炭化水素、塩素化炭化水素等のHPBAの溶解度が小さい溶剤を添加し、よく攪拌したのち過渡することにより、油状物をHPBAの結晶から効率よく除くことができる。分別されたHPBAはさらに少量の溶剤で洗浄したのち水洗することにより、純度の高いHPBAを60～70%の収率で得ることができる。

以上に述べたPPCHの塩酸による加水分解では、目的物であるHPBAの他にかなりの量の油状物を副生し、収率を低下させる原因となる。この油状物はHPBAが自己エステル化したグリコリドやポリエステル等の縮合物であると考えられる。本発明はさらにこの油状物からHPBAを回収する方法を提案するものである。すなわち、本発明によれば上記油状物を塩酸で処理することによりHPBAを回収することができる。

- 6 -

塩酸処理に付される油状物とは、PPCHの加水分解生成物からHPBAを分別する際に分離してくる油状物質であり、HPBAの過剰・精製を容易にするために過剰時に添加した溶剤（前述）によって希釈されたものでもよい。油状物の塩酸処理には濃塩酸を使用することが望ましく、またその使用量は多い程望ましいが、一般には油状物またはその溶液に対して10～60重量%の範囲である。処理温度は室温～90℃、好ましくは、50～90℃で、1～5時間加熱することにより達成される。塩酸処理された反応混合物からHPBAを回収する方法としては、前述したPPCHの加水分解反応混合物からHPBAを単離する方法に準じて行うことができる。

以上の如き油状物回収工程を付加することにより、HPBAの収率は65～80%にまで向上する。

副生油状物からHPBAを回収するさらに他の方法として、油状物をPPCHの加水分解工程にリサイクルする方法が有効である。すなわち、P

— 7 —

最初20℃の反応液温はPPCHの添加にともない徐々に上昇し、50℃になった時点でコントロールした。PPCHの添加終了後液温を80℃に高め1時間反応を続けた。液体クロマトグラフにより2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミドの残存量が無くなったことを確認し反応を終了した。

40ℓのポリエチレン製容器に水8ℓを入れ、はげしく攪拌しながら上記反応液を加温状態のまま抽出し、そのまま攪拌を続けて一夜放冷した。その後生成したスラリー液にトルエン5ℓを加え、大型のメッチエを用いてHPBAの結晶を回収した。結晶をさらに2ℓのトルエンで2回洗浄し、続いて水2ℓで3回洗浄したのち60℃で減圧乾燥して白色のHPBA 4.54kgを得た（収率65.6%）。

次にHPBAの結晶を回収した後の母液を静置して二層に分液させ、上層の油層（油状物含有量33%）5.91kgに濃塩酸800gを加え、60℃で4時間処理した。処理液を冷却し析出した固体を回収し、300mlのトルエンで2回、続い

— 9 —

PPCHを塩酸で加水分解するにあたり、前回バッチで回収された油状物を一緒にして、PPCHの加水分解反応と、油状物からのHPBAの回収とを同時に行わせることができる。この際使用する塩酸の量はPPCHの加水分解に必要な量でよく、また反応条件も特に変更する必要はない。上記のような回収方法によって回収工程は簡略化され、リサイクルを繰返す度にHPBAの収率は向上し、5回目のリサイクルではほぼ定常値となり、以降は95%以上の高収率でHPBAを製造することができる。

（実施例）

以下、実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

攪拌機、逆流冷却器、薬剤供給口および温度計を備えた20ℓガラス製反応器に濃塩酸8.07kgを仕込み、薬剤供給口よりPPCH（純度98%）6.32kgを反応液温が50℃を越えないように保ちながら1時間にわたって徐々に添加した。

— 8 —

て300mlの水で3回洗浄したのち同様に乾燥して、白色のHPBA 620gを回収した（収率9.0%；全収率74.6%）。

#### 実施例 2

攪拌機、逆流冷却器、滴下漏斗および温度計を備えた4つ口フラスコに濃塩酸26.6kgを仕込み、滴下漏斗よりPPCH（純度98%）30gを50℃で30分掛って添加した。その後液温を80℃に高め1時間保持して反応を完結させた。反応液に水30mlを加え室温まで冷却したのち、さらにトルエン35mlを加えよく攪拌したのち過した。固体をトルエン20mlで2回、水20mlで2回洗浄し60℃で減圧乾燥して白色のHPBAを得た。

次にHPBAを過した母液および洗浄液を合わせて油層を分離し、トルエンを減圧下に蒸発させ油状物を得た。この油状物を次のPPCHの加水分解において濃塩酸と一緒にフラスコに仕込み、以降上記と同様にして加水分解・分解操作を繰返した。結果をまとめて第1表に示した。油状

— 10 —

物を原料系にリサイクル使用することにより収率は向上し、5回の繰返しで95%の収率に到達した。

第1表 PPCHの繰返し加水分解

繰返し回数	初 回	2 回 目	3 回 目	4 回 目	5 回 目
HPBA収率(%)	62.7	80.7	88.5	91.9	94.5
油状物回収率(g)	12.3	15.9	19.3	20.5	20.6

## (発明の効果)

本発明によれば、PPCHから簡便な操作でHPBAを製造することができ、従来の2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミドを経由する方法に比べて大巾に収率が改良された。

特許出願人 協和ガス化学工業株式会社

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成8年(1996)11月19日

【公開番号】特開平2-229135

【公開日】平成2年(1990)9月11日

【年通号数】公開特許公報2-2292

【出願番号】特願平1-49611

【国際特許分類第6版】

C07C 59/48

B01J 27/06

C07C 51/08

51/487

// C07B 61/00 300

【FI】

C07C 59/48 9450-4H

B01J 27/06

C07C 51/08 9450-4H

51/487 9450-4H

C07B 61/00 300

# 手続補正書(目録)

平成 7 年 9 月 27 日

特許庁長官殿



## 5. 補正の内容

(1)明細書第11頁第2行中の「95%」を「94.5%」に訂正する。

## 1. 事件の表示

特願平1-49611号

## 2. 発明の名称

2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の製造方法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

倉敷市酒津1621番地

(108)株式会社クラレ

代表取締役 松尾 博 人

(東京連絡先)

株式会社クラレ特許部

電話 東京 03(3277)3182

## 4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄